

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-273818

(43)Date of publication of application : 30.09.1992

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/215

A61K 9/00

A61K 9/06

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 31/135

A61K 47/18

A61K 47/22

A61K 47/26

---

(21)Application number : 03-119644

(71)Applicant : KISSEI PHARMACEUT CO LTD

OGISO TARO

(22)Date of filing : 28.02.1991

(72)Inventor : OGISO TARO

---

(54) PERCUTANEOUS ADMINISTRATION PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a percutaneously administration preparation containing either or a mixture of terodiline, oxybutynin and their salts as an active ingredient.

CONSTITUTION: A percutaneous administration preparation contains either or a mixture of terodiline, oxybutynin and their salts in an amount of 0.5-10wt.% and, if necessary, an absorption-accelerating agent, antiseptic agent, aromatic agent, humectant, stabilizer and/or other ingredients, and is prepared in the form of an ointment, cream, plaster such as tape agent or patch agent, solution,

emulsion, suspension, etc.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-273818

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/215	A C V	8413-4C		
9/00	V	7329-4C		
9/06	F	7329-4C		
	G	7329-4C		
9/70	3 3 2	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-119644	(71) 出願人	000104560 キツセイ薬品工業株式会社 長野県松本市芳野19番48号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月28日	(71) 出願人	591108086 小木曾 太郎 大阪府東大阪市高井田元町2-9-11-505
		(72) 発明者	小木曾 太郎 大阪府東大阪市高井田元町2-9-11-505

(54) 【発明の名称】 経皮投与製剤

(57) 【要約】

【目的】 テロジリン、オキシブチニンおよびそれらの塩のいずれかまたはそれらの混合物を有効成分として含有する経皮投与製剤を提供する。

【構成】 テロジリン、オキシブチニンおよびそれらの塩のいずれかまたはそれらの混合物を、0.5～10重量%含有させ、所望に応じ吸収促進剤、防腐剤、芳香剤、保湿剤、安定化剤その他を添加し、常法により軟膏、クリーム剤、テープ剤およびパッチ剤などの貼付剤および溶液剤、乳剤、懸濁剤などの経皮投与用液剤を調製する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 テロジリン、オキシブチニンおよびそれらの塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有することを特徴とする経皮投与製剤。

【請求項2】 活性成分の含有量が0.1～10重量%である請求項1記載の経皮投与製剤

【請求項3】 炭素数8～18の脂肪酸類、N、N-ジエチル-m-トルアミド類、アルキル-D-グルコシド類、アルキル-β-D-チオグルコシド類および1-アルキルピロリドン類の中から選択されるいずれかまたはそのいくつかの混合物を吸収促進剤として含有する請求項1記載の経皮投与製剤。

【請求項4】 活性成分をグリコール類、低級アルコールおよび水のいずれかまたはいくつかを混合してなる媒体に加え、これにゲル化剤、さらに所望により、これに吸収助剤、吸収促進剤を添加しゲル化せしめてなる請求項1記載の経皮投与製剤。

【請求項5】 活性成分をアクリル酸、アクリル酸エステルまたはアクリルアミドを原料とする重合体、天然ゴム、合成ゴム、ポリビニルエーテルおよびシリコンゴムの中から選択される粘着剤に含有させてなる請求項1記載の経皮投与製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は尿失禁、尿意切迫感、頻尿などの膀胱機能障害の治療薬に適用される経皮投与製剤に関するものである。さらに詳しく述べると、テロジリン、オキシブチニンおよびそれらの塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有することを特徴とする経皮投与製剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】尿失禁、頻尿などの膀胱機能障害の治療剤としてテロジリン製剤、オキシブチニン製剤等が用いられるが、いずれも経口投与剤であり、これらの治療剤の経皮投与製剤は未だ開発されていない。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】高齢化社会を迎え、老人人口の増大から医療上重要課題の一つとなった尿失禁、頻尿等の膀胱機能障害対策が不可欠になってきた。60歳以上の老人入院患者を対象にした調査でも50%以上の老人がさまざまな程度の失禁を有しておりその対策が必要とされている。

【0004】尿失禁等の治療薬としてすでに塩酸テロジリン、塩酸オキシブチニン等の経口投与製剤が用いられている。これらの経口投与製剤は1日に2～3回服用されており、吸収も良好であることが知られているが、一方、肝での代謝の多いことが報告されている（薬局、41（5）、45～53（1990））。

【0005】また、これらの治療剤の適用対象となる老人の中には経口剤の投薬においても介添えを要する患者

も少なくないことから、より簡便でしかも肝での代謝を受けにくい製剤の開発が望まれていた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は上述した課題を解決すべく鋭意研鑽を重ねた結果、投与が簡便であり、患者に受け入れられ易く、また、持続性にすぐれ、しかも肝での代謝を受けにくい膀胱機能障害治療用経皮投与製剤を開発することに成功し、本発明を成すに至った。

10 【0007】経皮吸収剤は一般に医薬の作用が持続的となり、1回適用で1日から数日間有効である。しかも肝での代謝を減ずることができるので、肝代謝の大きい薬物に適する投与剤形である。また、投与方法が簡便であるので老人に対する治療薬としてはきわめて有用性が高い。

【0008】しかしながら、経皮投与製剤は、経口剤、注射剤と異なり、媒体として使用する溶剤、軟膏基剤、ゲル化剤などの医薬品添加物により吸収率が大きく左右されることが知られている。

20 【0009】本発明者は、テロジリン、オキシブチニンまたはそれらの塩を有効成分として含有する経皮投与製剤について研究した結果、きわめて吸収率が高く、皮膚刺激も少ない経皮投与製剤を開発することに成功した。

【0010】本発明の経皮投与製剤の有効成分として用いられるテロジリンおよびオキシブチニンはフリー体でも塩でも用いることができるが、フリー体の方が吸収率が高い。有効成分として塩を用いる場合は、適当な塩基または緩衝液を用いて中和して使用する方が好ましい。

30 【0011】本発明の経皮投与製剤は有効成分のテロジリン、オキシブチニンおよびそれらの塩のいずれかあるいはそれらの混合物を0.5～10重量%含有する。

【0012】本発明の経皮投与製剤を製造するにあたり、通常、経皮剤の調製に使用される医薬品添加物を適宜選択して使用することができる。

【0013】本発明の経皮投与製剤はさらに常法に従い、軟膏、クリーム製剤、テープ製剤およびパッチ剤等の貼付剤ならびに溶液剤、乳剤及び懸濁剤などの経皮投与用液剤など種々の経皮投与用製剤に調製して使用することができる。

40 【0014】さらに有効成分の持続性を延長させるために、徐放性の基剤を使用して徐放製剤としてもよいが、通常の手法により調製された組成物を特殊な膜を介して貼付する膜放出制御による持続性製剤とすることもできる。このような膜放出制御経皮投与製剤に用いられる膜として0.1ないし0.85の多孔性を有する微孔性膜をあげることができる。微孔性膜の材質としてはポリプロピレン、ポリオレフィン、ポリエチレンなどが使用される。また1ないし10の蛇行性を有するものがよく、厚さは10<sup>-3</sup>ないし10<sup>-2</sup>cm程度が好まし

い。

【0015】軟膏およびクリーム製剤の基剤としては、一般にポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ミツロウ、油脂、白色ワセリン、プラスチックベース、高級脂肪酸または高級アルコールなどを用いることができる。具体的な例としては、ポリエチレングリコール類では、マクロゴール400、マクロゴール1500、マクロゴール4000およびマクロゴール6000（米国グットリッチケミカル社製）などがあり、カルボキシビニルポリマー類としては、カーボポール934、カーボポール940、カーボポール941（米国グットリッチケミカル社製）、ハイビスワコー103、ハイビスワコー104、ハイビスワコー105およびハイビスワコー106（和光純薬工業（株）製）などをあげることができる。

【0016】テープ剤およびパッチ剤の薬物含有層に用いられる基剤としては、アクリル酸、アクリル酸エステルまたはアクリルアミドを原料とする重合体、天然ゴム、合成イソプレンゴム、スチレン-ブタジエンゴム、スチレン-イソブチレン重合体、ポリビニルエーテルおよびシリコンゴムなどが用いられる。

【0017】これらの基剤は単独で用いても適宜混合して用いてもよいが、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて添加し、薬物含有層の粘性を増大させることもできる。

【0018】貼付剤の支持体としては、一般に貼付剤の\*

グリセリン	
プロピレングリコール	
ハイビスワコー104（和光純薬工業（株）製）	2.0g
トリエタノールアミン	2.73g
テロジリン	2.0g

ハイビスワコー104にグリセリンを加え、65℃で加熱しながら激しく攪拌した。冷後トリエタノールアミンを加え、中和（pH6.5～7.0）する。プロピレングリコールに溶解したテロジリンを加え、よく混和して経皮吸収用軟膏組成物を得た。

【0024】〔実施例2〕シリコンゴム（SR-50、厚さ1mm、タイガースポリマー株式会社製）を円形に切り抜き（外径5.5cm、内径4cm）、シリコンゴムの片面に酢酸セルロース膜とアルミニウム箔を重ねて接着した。そのシリコンゴムの内部に、実施例1の軟膏組成物1.9gを均一に塗布した。軟膏組成物面にポリオレフィン製の微孔性膜を貼付した。さらに微孔性膜の上に離型ライナーを貼付して貼付剤を得た。なお貼付剤の使用に際しては離型ライナーを剥離して使用した。

【0025】〔実施例3〕

エチルヘキシルアクリレート	90g
カーボポール934（米国グッドリッチケミカル社製）	2.0g
プロピレングリコール	20.0g

\*支持体として使用されているものを使用することができる。この支持体の素材としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニリデンおよびアルミニウムなどをあげることができる。これらは、例えば単層シート（フィルムも含有される）および積層シートとして用いられる。また、これらを使用した繊維で作られた織布および不織布ならびに抄紙もそれぞれ使用することができる。アルミニウムはその箔が使用される。

【0019】本発明の経皮投与製剤において、所望により適宜、防腐剤、芳香剤、保湿剤、安定剤、その他の添加剤を含有させることができる。

【0020】また、本発明の経皮投与製剤における吸収促進剤の濃度は、製剤の種類により異なり、一概に特定できないが、通常は、例えば、当該組成物において0.1～15重量%程度であればよい。

【0021】本発明の経皮投与製剤の軟膏、クリーム剤および貼付剤等の薬物含有層に含まれる薬物の濃度は、0.1～10重量%が好ましく、投与回数は1日1回または2日に1回が適当である。

【0022】

【実施例】本発明を実施例によってさらに具体的に説明する。なお、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0023】〔実施例1〕

63.3g	
30.0g	
2.0g	
2.73g	
2.0g	
（ドイツ、ロームファーム社製）	
プロピレングリコール	8g
テロジリン	2g

エチルヘキシルアクリレート懸濁液（7927/80、ロームファーム製）を120℃で30分加熱し、粘着層を得た。冷後、これにプロピレングリコールに溶解したテロジリンを混合して経皮吸収用粘着剤を得た。この粘着剤を離型ライナーであるポリエチレン加工紙表面に厚み50μmとなるよう塗布して、テロジリンを含有する貼付剤の薬物含有層を得た。次いで支持体である、酸化処理加工を表面に施した多孔性ポリエチレンフィルム（孔径約0.2mm、孔間距離1.5mm）の処理面に前記の薬物層を、その離型ライナーの反対側の面が接するように貼り合わせて貼付剤を得た。

【0026】〔実施例4〕

5

n-オクチル-β-D-チオグルコピラノシド  
 タウロコール酸ナトリウム  
 塩酸テロジリン  
 精製水 (全量)

6

1. 5 g  
 1. 0 g  
 3. 0 g  
 100. 0 g

カーボボール934に水20gを加えて膨潤させ、ついで5重量%苛性ソーダ水溶液中で中和(pH6.5~7.0)した。これに精製水30gに溶解した塩酸テロジリンを加えよく混和した。さらにn-オクチル-β-D-チオグルコピラノシドおよびタウロコール酸ナトリウムを精製水に溶解した液を混合した後、プロピレングリコールを加え混合して経皮吸収用軟膏組成物を得た。

【0027】〔実施例5〕塩酸テロジリンの代わりに塩酸オキシプチニン3.0gを用いたほか、実施例4と同様に行って経皮吸収用軟膏組成物を得た。

【0028】〔試験例1〕雄性ウイスタ ラット (体重200~250g) の腹部皮膚を電気バリカンとシェーバーで前日に除毛した。実験当日、ラットを断首により殺し、その腹部皮膚を切り取り、皮膚に付着する脂肪等を除去した。切除した皮膚を真皮側を下にしてフランツセル (内径1cm、受器の容積13ml) に装着した。受器には0.9%塩化ナトリウム-10mMリン酸緩衝液 (pH7.4) を満たし、さらに防腐剤としてゲンタマイシン液を100分の1容加えた。皮膚の表面に実施例1の軟膏組成物0.25gを均一に塗布し、その上面をアルミ箔で被覆した。このフランツセルを37℃に加温しながら、皮膚を透過するテロジリン量をガスクロマトグラフィ (熱伝導度検出器) を用いて定量した。この試験におけるテロジリン透過量の変化を、吸収促進剤ラウロカブラム (ネルソン リサーチ ディベロップメント社製) を含有する軟膏組成物 (実施例1の組成物にラウロカブラムを5重量%配合) のそれと比較して図1に示した。

【図1】

【0029】〔試験例2〕雄性ウイスタ ラット (体重250~300g) の腹部を前日除毛した。実験当日にラットの除毛した腹部に実施例1で得られた経皮吸収用軟膏組成物0.9gを、前記の腹部6cm<sup>2</sup>に均一に塗布し、その上をアルミ箔、さらにガムテープで被覆した。経皮投与時間は48時間とした。経皮投与開始後1時間から48時間まで、頸静脈カニューレレーションチューブより血液0.2mlずつを経時的に採取し、この血液を直ちに遠心分離に付して血漿0.1mlを採取した。

この血液0.1mlについて、テロジリンを抽出後、ガスクロマトグラフィ (熱伝導度検出器) を使用して定量した。この試験における血漿テロジリン濃度の経時変化を図2に示した。

【図2】

【0030】〔試験例3〕前記試験例2と同様の方法で、実施例3で得られた経皮吸収用貼付剤 (粘着剤0.4g、8cm<sup>2</sup>) をラット腹部に貼付して測定した血漿テロジリン濃度の経時変化を図3に示した。

【図3】

【0031】

【発明の効果】本発明の経皮投与製剤は、投与が簡便であり、患者に受け入れられ易く、しかも活性成分のテロジリン、オキシプチニンが皮膚から容易に吸収され、高い血漿濃度と持続性を示すので、生体内利用が良好で、老人の尿失禁、頻尿等の治療に適する簡便な製剤として有用である。

【0032】

【図面の簡単な説明】

【図1】 剥離したラット腹部皮膚を透過するテロジリン量の変化を示すグラフであり、縦軸は透過したテロジリン量 (μg/cm<sup>2</sup>)、横軸は経過時間 (時間) を表す。

【0033】

【符号の説明】

○—○: 実施例1の組成物

●—●: 実施例1の組成物+ラウロカブラム 5重量%

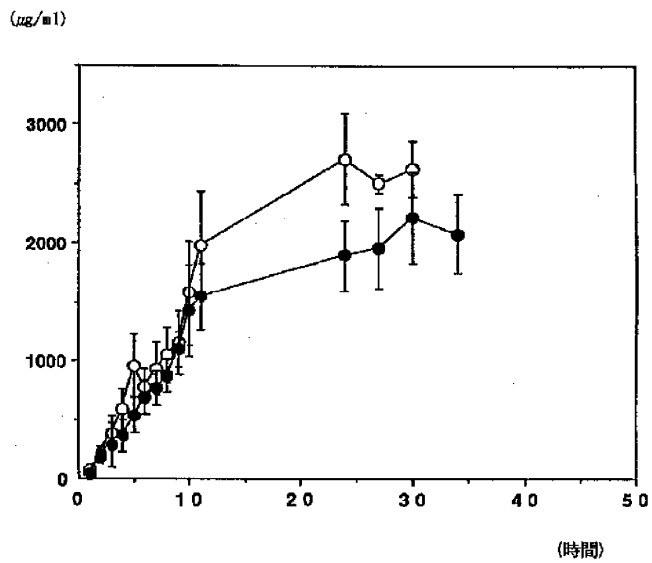
【0034】

【図2】 ラット腹部に実施例1の組成物を塗布した時の血漿中のテロジリンの濃度変化を示すグラフであり、縦軸は血漿中のテロジリン濃度 (μg/ml)、横軸は適用時間 (時間) を表す。

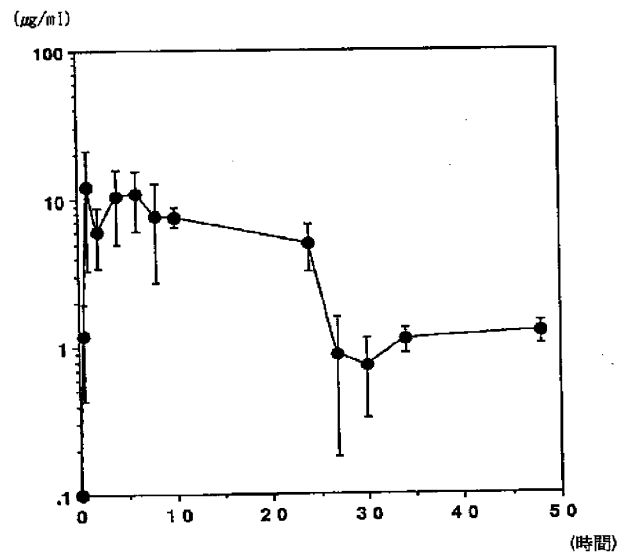
【0035】

【図3】 ラット腹部に実施例3の貼付剤を適用した時の血漿中のテロジリンの濃度変化を示すグラフであり、縦軸は血漿中のテロジリン濃度 (μg/ml)、横軸は適用時間 (時間) を表す。

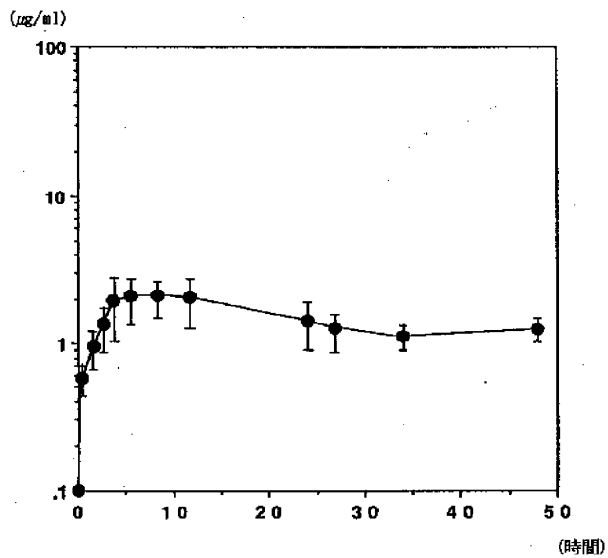
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

A 6 1 K 9/70

識別記号

3 3 3

3 3 4

3 3 5

庁内整理番号

7038-4C

7038-4C

7038-4C

F I

技術表示箇所

31/135

8413-4C

47/18

E 7329-4C

47/22

E 7329-4C

47/26

E 7329-4C